

**Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels
bei nichtdiabetischen Hypertonikern
unter langfristiger Verabfolgung von Furosemid**

Elisabeth Klingberg

—
1972
—

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz)

Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei nichtdiabetischen
Hypertonikern unter langfristiger Verabfolgung von Furosemid

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Klingberg
aus Teunz

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1972

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Das vorliegende Buch ist ein Geschenk von Herrn Dr.
H. Wagner in der Zeit der 7. Sitzung 1875 des Vereins 1875 an die
allgemeine Bibliothek der Universität Marburg (Marburg 1875)
des Herrn Dr. Wagner.

Im Jahre 1875 ist Herr Dr. Wagner, Dr. med. H. Wagner
geboren, der in der Zeit der 7. Sitzung 1875 des Vereins 1875 an die
allgemeine Bibliothek der Universität Marburg (Marburg 1875)
des Herrn Dr. Wagner.

Meiner Mutter

Das vorliegende Buch ist ein Geschenk von Herrn Dr.
H. Wagner in der Zeit der 7. Sitzung 1875 des Vereins 1875 an die
allgemeine Bibliothek der Universität Marburg (Marburg 1875)
des Herrn Dr. Wagner.

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Dr. med. H. Wandrey in der Zeit von Februar 1970 bis Februar 1971 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz) durchgeführt..

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. W. Seitz danken, der es mir ermöglichte, in den Laboratorien seiner Klinik die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen durchzuführen.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. med. H. Wandrey für die Überlassung des Themas und für die Anregungen bei der Durchführung der Arbeit.

VERHALTEN DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS BEI NICHTDIABETISCHEN HYPERTONIKERN UNTER LANGFRISTIGER VERABFOLGUNG VON FUROSEMID

INHALT

	Seite
A. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit	1
B. Methodik	3
I. Charakterisierung des Patientenkollektivs	3
II. Untersuchungsmethoden	4
1. Klinische Kontrolle	4
a) Wiederholte Bestimmungen der Serumelektrolyte und	4
b) der Serumharnsäure	4
c) Kontrolle des Blutdrucks, sowie	4
d) des Körpergewichtes und	4
e) der 24-Stunden-Harnmenge	4
2. Glukosestoffwechsel	4
a) Durchführung der oralen Glukosebelastung und	4
b) des Glukagontests vor und nach zwölfwöchiger Be- handlung mit Furosemid	4
c) Wiederholte Bestimmungen des Nüchternblutzuckers und	5
d) des Nüchtern-Insulinspiegels im Serum	5
C. Beschreibung der Ergebnisse	5
I. Orale Glukosebelastung vor und nach Applikation von Furosemid	5

	Seite
II. Glukagontest, ebenfalls vor und nach Furosemidgabe	7
a) Blutzuckerverhalten	9
b) Insulinverhalten	14
III. Verhalten des Nüchternblutzuckers,	14
IV. des Nüchterninsulins,	16
V. der 24-Stunden-Harnmenge,	16
VI. des Körpergewichtes,	16
VII. der Serumelektrolyte und	19
VIII. der Serumharnsäure unter Furosemidbehandlung	21
IX. Wirkung auf den Blutdruck	21
X. Nebenwirkungen	25
D. Diskussion der Ergebnisse	25
I. Beurteilung des Verhaltens des Kohlenhydratstoffwechsels unter langfristiger Furosemidbehandlung bei nichtdiabe- tischen Hypertonikern aufgrund eigener Befunde	25
II. Gleichartige Ergebnisse anderer Autoren	27
III. In der Literatur beschriebene andersartige Beobachtungen	28
IV. Frage nach dem Wirkungsmechanismus von Furosemid und ähnlicher Saluretika: Eigene und andere Untersuchungsergebnisse hinsichtlich des	30
a) Glukose-	30
b) Elektrolyt-	30
c) Harnsäurestoffwechsels	32
als Grundlage hypothetischer Überlegungen	
E. Zusammenfassung	35
F. Literaturverzeichnis	36
G. Lebenslauf	44

VERHALTEN DES KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELS BEI NICHTDIABETISCHEN HYPERTONIKERN UNTER LANGFRISTIGER VERABFOLGUNG VON FUROSEMID

A. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit

Entgegen zahlreichen vorausgegangenen Publikationen (11, 30, 35, 39, 44, 54, 62, 63, 80, 90, 97) kann es heute wohl keinem Zweifel mehr unterliegen, daß Furosemid, das sulfonamidierte Derivat der Anthranilsäure, wie Saluretika vom Typ der Thiazide, Benzophenonsäurederivate und Chlorthalidon diabetogene Wirksamkeit zeigen. (41)

Der erste klinische Hinweis stammt von WILKINS. (88) 1959 beobachtete er während Hypertoniebehandlung mit Chlorothiazid erstmals das Auftreten einer Hyperglykämie und Glukosurie. Seitdem ist von zahlreichen Autoren aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen und klinischer Erfahrungen immer wieder auf diesen nachteiligen Effekt der genannten Diuretika hingewiesen worden. (5, 14, 20, 27, 38, 55, 56, 61, 65, 74, 76, 78, 89, 92, 94, 99) ROSSIER und Mitarbeiter (58) prägten den Begriff des hyperosmolaren, nichtazidotischen Komas anhand von Beobachtungen bei Patienten mit Diabetes mellitus, wobei als initialer Faktor eine vorhergegangene Medikation mit Saluretika angenommen wurde. Andere Autoren beschrieben ähnlich gelagerte Fälle. (56, 86) Es wurde sogar über ein tödliches Coma diabeticum bei einer Prädiabetikerin nach Chlorthalidon-Reserpin-Therapie berichtet. (49) Bei derartig extremen Erscheinungen eines "Thiaziddiabetes" - dieser oft zitierte Begriff ist nicht ganz berechtigt, da die diabetogene Störung sich nicht als thiazidspezifisch erwies (18, 46) - sollte man vielleicht etwas kritischer zwischen Zufälligkeit oder Koinzidenz mit anderen Faktoren und Kausalität unterscheiden.

Es ist in der Literatur jedoch gut belegt, daß es beim manifesten Diabetiker durch eine Therapie mit Thiaziden zur Beeinträchtigung der Stoffwechsellaage kommen kann und zur Manifestation beim latenten Diabetiker. (7, 8, 14, 27, 37, 52, 56, 76) Eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers unter Sal-

uretikagabe (1, 29, 74) oder ein Abfall des Seruminsulins (81) wurde in-
zwischen, auch für Furosemid, mehrfach bestätigt.

Nach wie vor ungeklärt ist das Problem des Wirkungsmechanismus von
Thiazidderivaten, Furosemid und Chlorthalidon hinsichtlich der Störung
des Glukosemetabolismus. Da sowohl klinische Beobachtungen als auch
tierexperimentelle Untersuchungen sehr widersprüchliche Ergebnisse zeig-
ten, ist die Pathogenese der thiazidinduzierten Glukosetoleranzstörung bis-
lang umstritten.

Neben Störungen im Elektrolytstoffwechsel (30, 56, 65, 68, 92), Hemmung
der Insulinsekretion- oder produktion (5, 8, 11, 45, 93), Abschwächung der
biologischen Insulinaktivität (5, 11, 17, 25, 28, 74) und Insulinsensivität
(93), vermehrter Insulinbindung (93), Förderung hormonaler Insulinanta-
gonisten (15, 56, 71, 74, 77), peripheren Störungen des Kohlenhydratstoff-
wechsels (11, 17, 74) wurden u.a. auch eine Zerstörung der Pankreasinsel-
zellen (6, 33, 73, 93) und ein Angriff am Nephron entweder durch Erhöhung
der Nierenschwelle für Glukose (8, 11) oder durch vermehrten renalen Ab-
bau des Insulins (7) diskutiert.

Weiterhin wurde eine verminderte oder verzögerte Glykogenbildung in der
Leber infolge Kaliumverarmung für möglich gehalten. (56) Neuere Untersu-
chungen sprechen für eine pathogenetische Bedeutung der 3'5'AMP-Phospho-
diesterase-Hemmung durch Saluretika (68, 71, 72).

Verschiedene Autoren haben gefunden, daß am ehesten insulinbedürftige
Diabetiker unter Verabfolgung von Furosemid und ähnlichen Diuretika eine
Verschlechterung ihrer diabetischen Stoffwechselsituation zeigen. (26, 82,
83, 84) Aufgrund dieser Beobachtung wäre denkbar, daß die Reaktivität
des Inselzellapparates hierbei eine Rolle spiele. In Analogie dazu müßte
der Stoffwechselgesunde, im Besitze eines funktionstüchtigen endokrinen
Pankreas, in der Lage sein, eine durch Saluretika induzierte Glukosetole-
ranzstörung durch vermehrte Insulinmobilisierung zu kompensieren. (15,
46)

Zur Prüfung der Frage, inwieweit der Stoffwechselgesunde durch salure-

tische Behandlung potentiell gefährdet ist, wurde von uns in einer weiteren prospektiven Studie das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels bei nicht-diabetischen Hypertonikern unter längerer, regelmäßiger Verabfolgung von Furosemid kontrolliert.

B. Methodik

I. Charakterisierung des Patientenkollektivs

Insgesamt 19 Patienten mit geringer bis mäßiger Hypertonie (bei systolischen Werten um 160 - 200 mmHg und diastolischen Werten um 90 - 100 mmHg), davon 13 Männer und 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 54,05 Jahren wurden untersucht. 14 Patienten (8 Männer, 6 Frauen) führten die Studie zu Ende und konnten für die endgültige Auswertung berücksichtigt werden. Die für das Kollektiv bestimmten Patienten mußten den folgenden Kriterien genügen:

Sie sollten Stoffwechselgesunde repräsentieren, d.h. sie durften klinisch in keiner Weise auf eine diabetische Stoffwechselsituation verdächtig sein. Um eine prädiabetische Stoffwechsellaage ausschließen zu können, wurde als Methode der Selektion eine orale Glukosebelastungsprobe durchgeführt. Patienten, bei denen die Glukosetoleranzproben auf einen latenten Diabetes mellitus hinwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Als weiteren konditionierenden Faktor sollte das zu untersuchende Patientenkollektiv keine familiäre Diabetesbelastung aufweisen. Anamnestisch durfte weder eine Leber- noch eine Nierenschädigung evident werden. Weiterhin sollten die Patienten ödemfrei sein und unmittelbar vor und während Furosemidtherapie keine andere antihypertensiven Medikamente eingenommen haben. Bei den nach obigen Kriterien ausgewählten Patienten wurde nun eine ambulante Therapie mit Furosemid durchgeführt.

Während zwölf Wochen erhielten sie regelmäßig eine Tablette (40 mg/ die). Kalium wurde weder diätetisch noch medikamentös substituiert.

II. Untersuchungsmethoden

1. Klinische Kontrolle

Vor Beginn und am Ende der Studie, sowie in Abständen von drei Wochen während der zwölfwöchigen Behandlungszeit wurden die Patienten jeweils einer ambulanten Untersuchung unterzogen. Dabei wurde der Blutdruck im Liegen gemessen, das Körpergewicht kontrolliert, die 24-Stunden-Harnmenge ermittelt und stets in gleicher Weise nach dem Allgemeinbefinden und eventuell auftretenden Beschwerden gefragt. Besonderer Wert wurde in regelmäßigen Gesprächen auf die Führung der Patienten gelegt. Ferner wurden Blutproben abgenommen zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers, des Seruminsulins, sowie der Serumwerte von Natrium, Kalium und Harnsäure.

2. Glukosestoffwechsel

Vor Verabreichung von Furosemid und nach Beendigung der Therapie wurde an den Patienten jeweils eine orale Glukosebelastung vorgenommen. Die Durchführung erfolgte in der üblichen Weise:

Nach etwa zwölfstündigem Fasten erhielten die Patienten morgens nach Abnahme einer Probe zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers (aus Kapillarblut) 100 mg Glukose. 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Glukosezufuhr wurden weitere Blutproben (Kapillarblut) zur Blutzuckerbestimmung entnommen.

Die Beurteilung der Ergebnisse der oralen Glukosebelastung erfolgte unter den Kriterien: Nüchternblutzucker unter 110 mg%, nach 30 bzw. 60 Minuten Anstieg des Blutzuckers - unter Einschluß eines suspekten Bereichs - nicht über 180 mg%, Abfall des Blutzuckers nach 90 Minuten unter 140 mg%, nach 120 Minuten unter 120 mg%.

Bislang gibt es keine quantitative klinische Untersuchungsmethode zur Bestimmung des gesamten Glykogengehaltes der Leber. Es wurde daher, wie schon in früheren Arbeiten (83, 84) vor Furosemidgabe und nach Beendigung der Behandlung ein Glukagontest durchgeführt, um das Blutzucker-

halten unter glukagoninduzierter Glykogenolyse in der Leber zu prüfen.

Offenbar ist der Glukagontest unter vergleichbaren Stoffwechselverhältnissen quantitativ reproduzierbar. (84)

Der Glukagontest wurde im Zeitraum von einer Stunde am liegenden Patienten durchgeführt. Die Probanden erhielten nach zwölfstündigem Fasten 1 mg kristallines Glukagon innerhalb von 1 - 3 Minuten intravenös injiziert. Blutzuckerbestimmungen aus Kubitalvenenblut erfolgten nüchtern und 5, 15, 20, 25, 30 und 60 Minuten nach der Injektion. Für die Auswertung wurden die Blutzuckerdifferenzen gegenüber dem Nüchternwert errechnet.

Ebenfalls nüchtern und in den oben genannten zeitlichen Abständen nach Glukagongabe wurde die radioimmunologisch nachweisbare Insulinkonzentration im Serum, entsprechend den Angaben von HALES und RANDLE (19) bestimmt.

Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten mittels der Methode mit Glukoseoxyse (Biochemica Testkombination der Fa. Boehringer-Mannheim). Die Messungen wurden photometrisch unter Vergleich mit einem Glukosestandard durchgeführt.

Aus technischen Gründen war eine zeitlich genau definierte Blutabnahme nicht immer möglich. Eine vergleichende Bewertung konnte deshalb nicht bei allen Patienten vorgenommen werden.

C. Beschreibung der Ergebnisse

I. Orale Glukosebelastung

Bei acht der stoffwechselgesunden Personen konnten die oralen Glukosebelastungsproben vor und nach Furosemidmedikation verglichen werden. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse einander gegenübergestellt.

Furosemid führte bei nur drei von den acht Personen zu einer mäßigen Verminderung der Glukosetoleranz. Hier zeigten die Belastungskurven

NAME	ORALE GLUKO-		BLUTZUCKER IN mg%			
	SEBELASTUNG	Nücht.	30	60	90	120 Min.
Ku	a	87	175	130	130	130
	b	91,5	208	161	122	121
St	a	92	138	126	103	87
	b	92	171,5	177,5	109	102
Fr	a	72,5	128	117,5	111	107,5
	b	95	147	142	130	126
Si	a	94,5	166	137	132	113
	b	93	178	183	148	127
Ku	a	79	126	153	142	141,5
	b	80	155	159	141	120
Be	a	82,5	168	141	110	84
	b	92	137	125	100	110
Kl	a	83	120	128	105	65
	b	77	135	121	110	98
St	a	90	165	169	138	105
	b	85	154	148	100	88

Tab. 1: Blutzuckerwerte der oralen Glukosebelastung bei acht nichtdiabetischen Hypertonikern vor und nach 12 Wochen Furosemid 40 mg / die (a= vor Furosemid, b= nach Furosemid)

nach saluretischer Therapie einen leicht diabetischen Verlauf. Es war jedoch bemerkenswert, daß die Nüchternblutzuckerwerte nahezu unverändert blieben, erst die Belastung brachte die Toleranzverschlechterung zum Ausdruck, verdeutlicht durch eine Erhöhung des Maximums, in einem Fall auf 208 mg% (30-Minuten-Wert), und protrahiertem Abfall zum Ausgangswert.

Bei fünf Patienten wurde die Glukosetoleranz nicht beeinflußt, bei ihnen zeigten die Belastungsproben keine wesentlich geänderte Kurvenentwicklung, die Blutzuckerdifferenzen schwankten im Bereich um ± 15 mg%: Bei einer 45-jährigen Patientin lagen Nüchternwert, 30, 60, 90 und 120-Minutenwerte unter den Kontrollwerten vor der Medikation. In einem weiteren Fall zeigte sich der 90-Minutenwert erniedrigt. Bei einem 45-jährigen Mann wurde überraschenderweise ein 30-Minutenwert, der mehr als 15 mg% erniedrigt war, beobachtet. Bei den restlichen zwei Patienten ohne Beeinträchtigung der Glukosetoleranz waren die Kurvenverläufe vor und nach Furosemid praktisch identisch.

Im weiteren interessiert nun die kollektive Betrachtung.

In Abbildung 1 ist das Blutzuckerverhalten des Gesamtkollektivs nach Glukosebelastung zu Beginn und nach zwölf Wochen Furosemid graphisch aufgetragen.

Zur Darstellung wurde aus allen Punkten der Mittelwert des Blutzuckerspiegels ($\bar{x} + s$) mit der einfachen Standardabweichung berechnet.

Der Verlauf beider Kurven läßt nur geringfügige Differenzen erkennen, wobei die 30- und 60-Minuten-Werte höhere durchschnittliche Blutzuckerkonzentrationen aufweisen. Die statistische Überprüfung des Unterschiedes der beiden Mittelwerte nach dem t-Test von Student erbrachte keine Signifikanz. Die zu den übrigen Zeitpunkten errechneten Mittelwerte sind eng korreliert.

II. Glukagontest

Bei insgesamt neun der von uns untersuchten stoffwechselgesunden Personen konnten die Ergebnisse des Glukagontests vor und nach Furosemid-

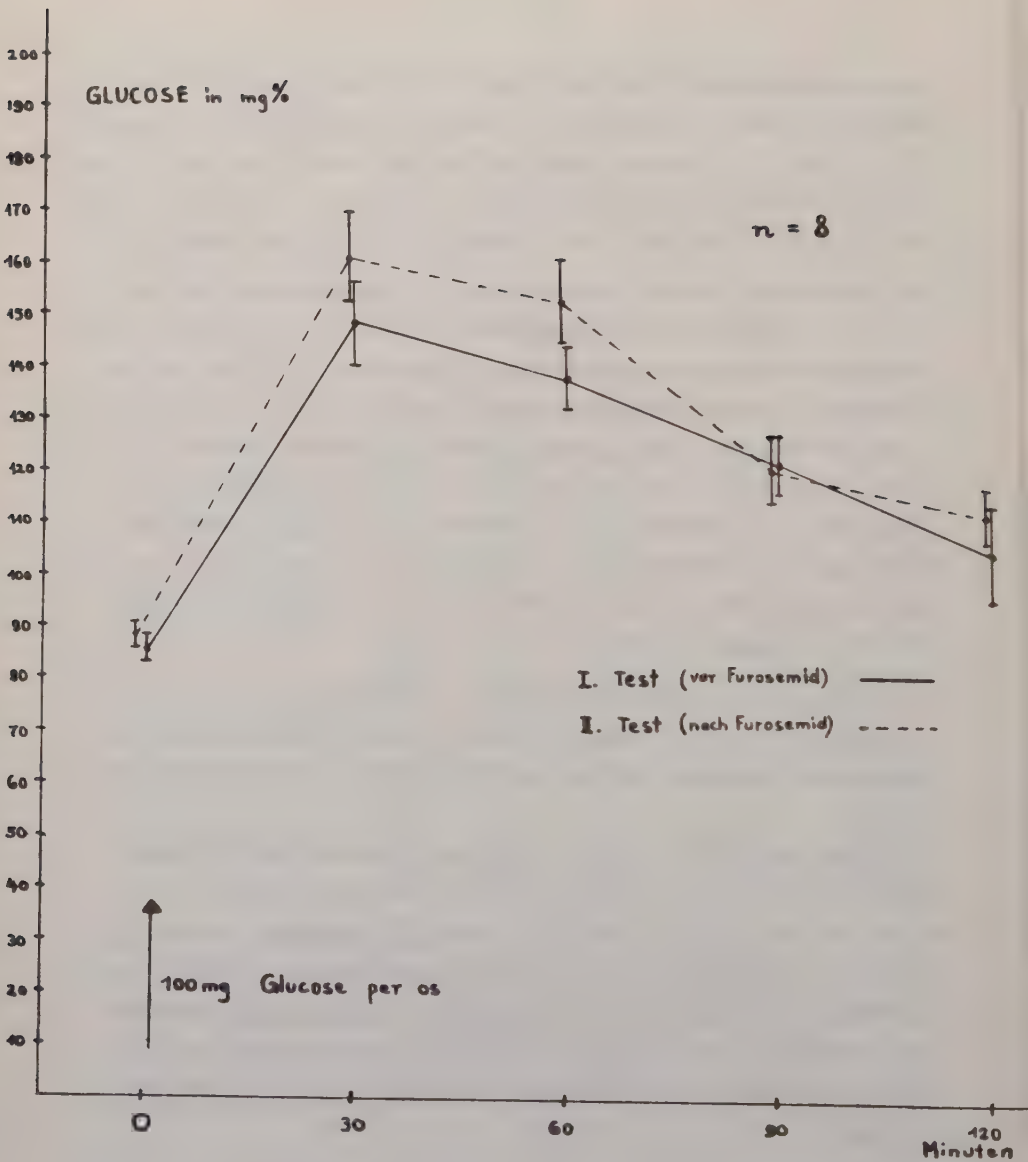


Abbildung 1: Orale Glukosebelastung mit 100 mg Glukose vor und nach zwölfwöchiger Verabfolgung von 40 mg Furosemid / die bei acht nichtdiabetischen Hypertonikern (Blutzuckermittelwerte und deren Standardabweichung)

behandlung im Kollektiv beurteilt werden.

Tabelle 2 zeigt die Blutzuckerdurchschnittswerte und die begleitenden Veränderungen des Plasmainsulinspiegels beider Glukagontests.

In den Abbildungen 2 und 3 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen von Insulin und Blutzucker (als Differenz zum Nüchternwert) graphisch wiedergegeben.

Betrachtet man die Blutzuckermittelwerte, so steigen innerhalb der ersten 15 Minuten des Glukagontests die Blutzuckerdifferenzen zum Nüchternwert vor und nach Furosemid etwa gleich an, der 20-Minuten-Wert ist bereits erhöht, 25 Minuten nach der Glukagoninjektion kommt es zu einem statistisch gesicherten Anstieg ($p < 0.025$), der 30-Minuten-Wert ist mit $p < 0.005$ hoch signifikant. Nach 60 Minuten liegen die mittleren Blutzuckerkonzentrationen nach Furosemid etwas unter dem Vergleichswert vor Medikation.

Bemerkenswert ist, daß beim Glukagontest vor Furosemidbehandlung die maximale Blutzuckerdifferenz zum Nüchternblutzucker schon nach 20 Minuten, beim Kontrolltest nach zwölf Wochen erst nach 25 Minuten erreicht wird.

Dagegen erwies sich beim Vergleich beider Glukagontests hinsichtlich der Schwankungen des Plasma-Insulinspiegels nur der 15-Minuten-Wert erhöht. Die statistische Analyse ergab jedoch keine Signifikanz. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, verlaufen die Kurven in den übrigen Punkten etwa innerhalb ihrer Streubreite.

Im Einzelnen konnte ein deutlich veränderter Verlauf des Glukagontests nach Furosemid in vier Fällen eruiert werden. Der höchste beobachtete Unterschied der maximalen Blutzuckerdifferenzen lag bei 58 mg%, eine zeitliche Verschiebung des Blutzuckermaximums um mehr als 5 Minuten wurde bei einem Patienten dieser Gruppe deutlich.

Diesen vier Patienten stehen neun Nichtdiabetiker gegenüber, bei denen nach Furosemid keine negative Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels gesehen wurde, d.h. die beim Vergleich beider Glukagontests kein wesentlich differentes Verhalten zeigten.

BLUTZUCKER IN mg%

	Nücht.	15	20	25	30	60 Min.
a	92 $\pm$ 2,3	130 $\pm$ 3,1	139 $\pm$ 4,3	132 $\pm$ 4,1	120 $\pm$ 3,9	130 $\pm$ 4,1
b	94 $\pm$ 2,2	129 $\pm$ 4,7	146 $\pm$ 5,4	148 $\pm$ 4,2	146 $\pm$ 4,3	100 $\pm$ 6,8

SERUMINSULIN IN μ U/ml

	Nücht.	15	20	25	30	60 Min.
a	12,1 $\pm$ 2,1	29,3 $\pm$ 4,0	25,6 $\pm$ 3,6	26,2 $\pm$ 3,6	23,8 $\pm$ 5,5	19,3 $\pm$ 4,6
b	12,9 $\pm$ 2,3	41,3 $\pm$ 5,4	28,5 $\pm$ 3,9	24,5 $\pm$ 3,4	24,5 $\pm$ 3,8	14,5 $\pm$ 2,8

Tab. 2: Blutzucker (mg%) und Seruminsulinspiegel (U/ml) während i.v. Belastung mit 1mg Glukagon vor und nach zwölfwöchiger Behandlungszeit mit Furosemid 40 mg/die (Mittelwerte und deren Standardabweichung) (a = vor Furosemid, b = nach Furosemid)

NAME	UNTERSCHIED DER MAX. BLUTZUCKERDIFFERENZEN ZUM NBZ (0-20 mg%)	VERSÄTUNG DER MAX. BLUTZUCKERDIFFERENZEN ZUM NBZ UM > 5 MIN.
Be		7 Min.
Ku		9 Min.
Mo	20 mg%	
Br		7 Min.
Si		7,5 Min.
Sc		6 Min.
Ku	10,5 mg%	
Be		9 Min.
Kl	7,5 mg%	
St		9 Min.

Tab. 3: Patienten mit Verschiebung des Blutzuckermaximums (0-20mg%) und zeitlicher Verspätung der max. Blutzuckerdifferenzen zum Nüchternwert um > 5 Min.

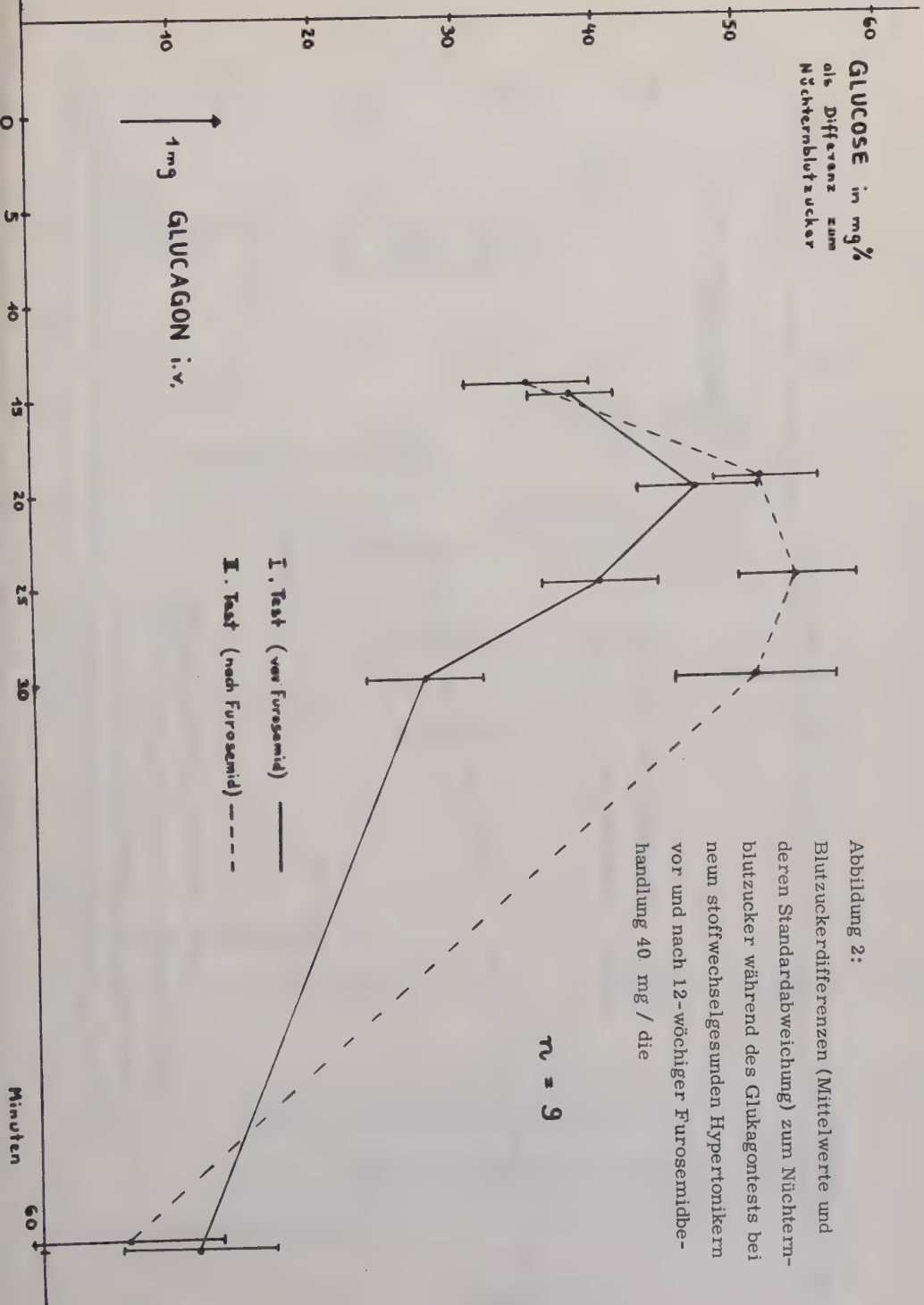
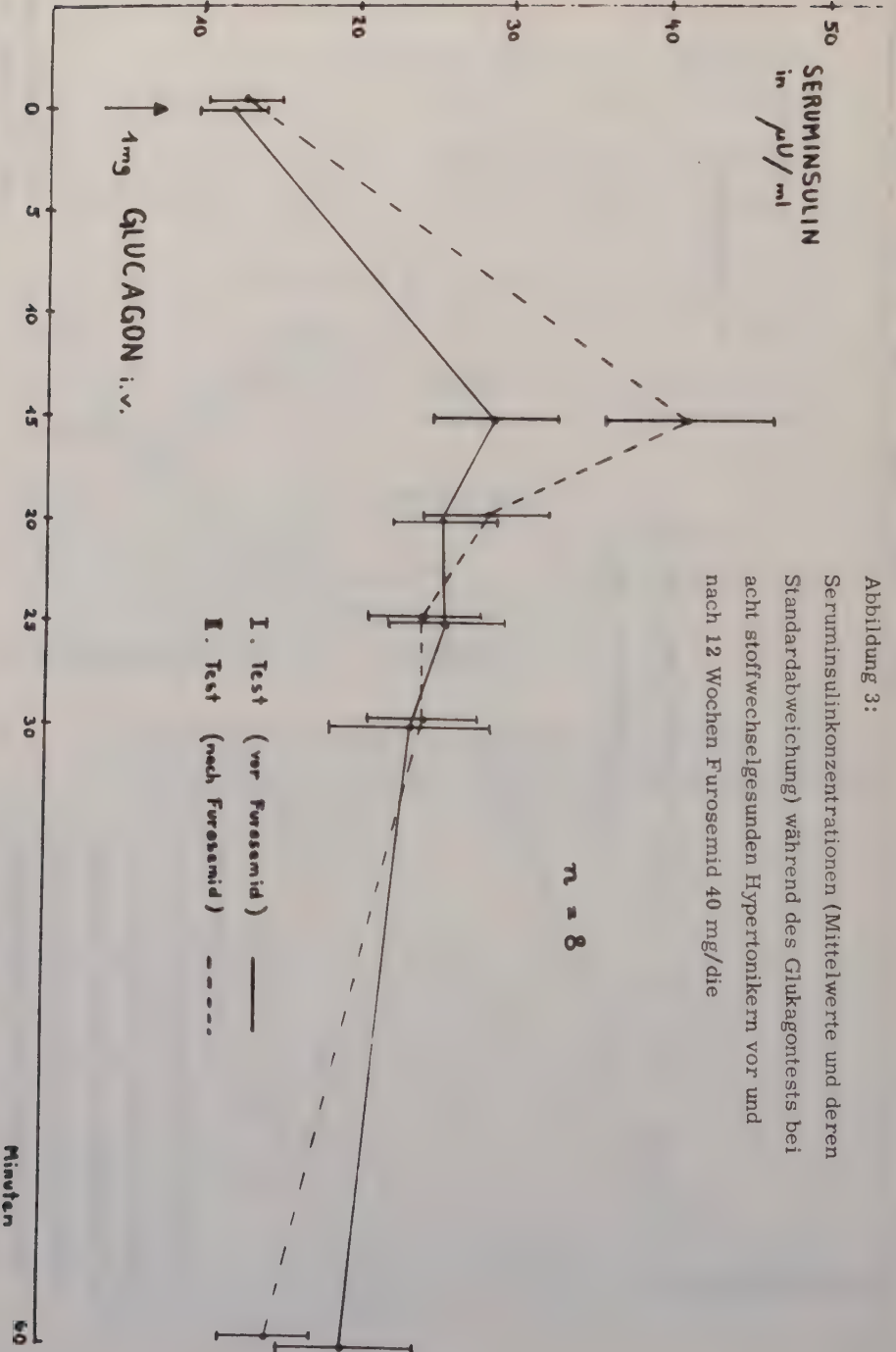


Abbildung 2:

Blutzuckerdifferenzen (Mittelwerte und deren Standardabweichung) zum Nüchternblutzucker während des Glukagontests bei neun stoffwechselgesunden Hypertonikern vor und nach 12-wöchiger Furosemidbehandlung 40 mg / die



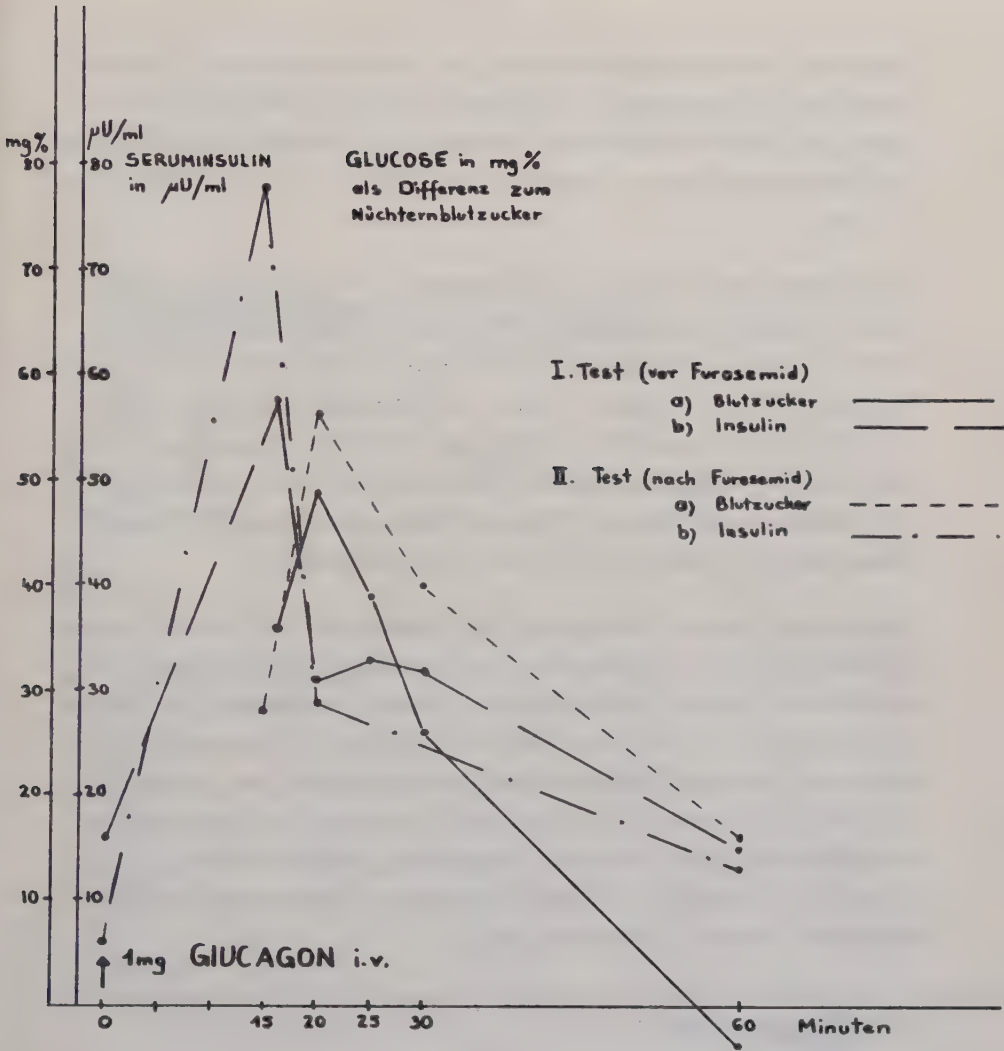


Abbildung 4: Blutzuckerverhalten nach 1 mg Glukagon i.v. vor und nach 12 Wochen Furosemid, korrespondierend dazu die Veränderungen des Plasmainsulinspiegels während beider Glukagon-tests, bei einer Patientin ohne Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels

Bei dieser Patientengruppe schwanken die Blutzuckermaxima bei Wiederholung des Tests um weniger als 20 mg%. Bei der Mehrzahl der Fälle zeigte sich jedoch eine mehr oder weniger deutliche zeitliche Verschiebung des Blutzuckermaximums. Diesbezügliche Resultate sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Die Schwankungen des Serum-Insulinspiegels bei Wiederholung der intravenösen Glukagonbelastung nach zwölfwöchiger Behandlungsdauer waren in den Einzelfällen weitgehend mit denen innerhalb des ersten Tests in Übereinstimmung zu bringen. Ebenso wurde die maximale Serum-Insulinkonzentration fast ausnahmslos 15 Minuten nach Glukagoninjektion erreicht. Eine Differenz beider Höhepunkte um mehr als 20μ U/ml wurde bei zwei Patientinnen, wobei keine bzw. eine nur mäßige gleichzeitige Blutzuckererhöhung eintrat, beobachtet. Abbildung 4 bringt ein Beispiel.

Insgesamt ist also bei Durchführung des Glukagontests vor und nach Furosemidbehandlung in der überwiegenden Zahl der Fälle kein wesentlich unterschiedliches Verhalten von Blutzucker und Insulin nachweisbar. Allerdings ist auffallend, daß in mehreren Fällen eine zeitliche Verzögerung beim Erreichen der maximalen Blutzuckerdifferenzen gegenüber dem Nüchternwert von mehr als 5 Minuten auftritt, und daß darüberhinaus die absoluten Blutzuckerdifferenzen nach Furosemid gelegentlich größer sind als vor der Medikation. In der Mehrzahl der Fälle bewegen sich jedoch die beobachteten Differenzen innerhalb weniger als 10 mg%.

III. Nüchternblutzucker

Das Verhalten des Nüchternblutzuckers (Mittelwerte des Kollektivs) während zwölfwöchiger Applikation von 40 mg Furosemid/die zeigt Abbildung 5. In diesem Kollektiv sind alle von uns untersuchten stoffwechselgesunden Personen enthalten.

Die Konzentration des Nüchternblutzuckers lag bei unseren Patienten während der Behandlungszeit regelmäßig im Normbereich. Eine plötzlich auftretende

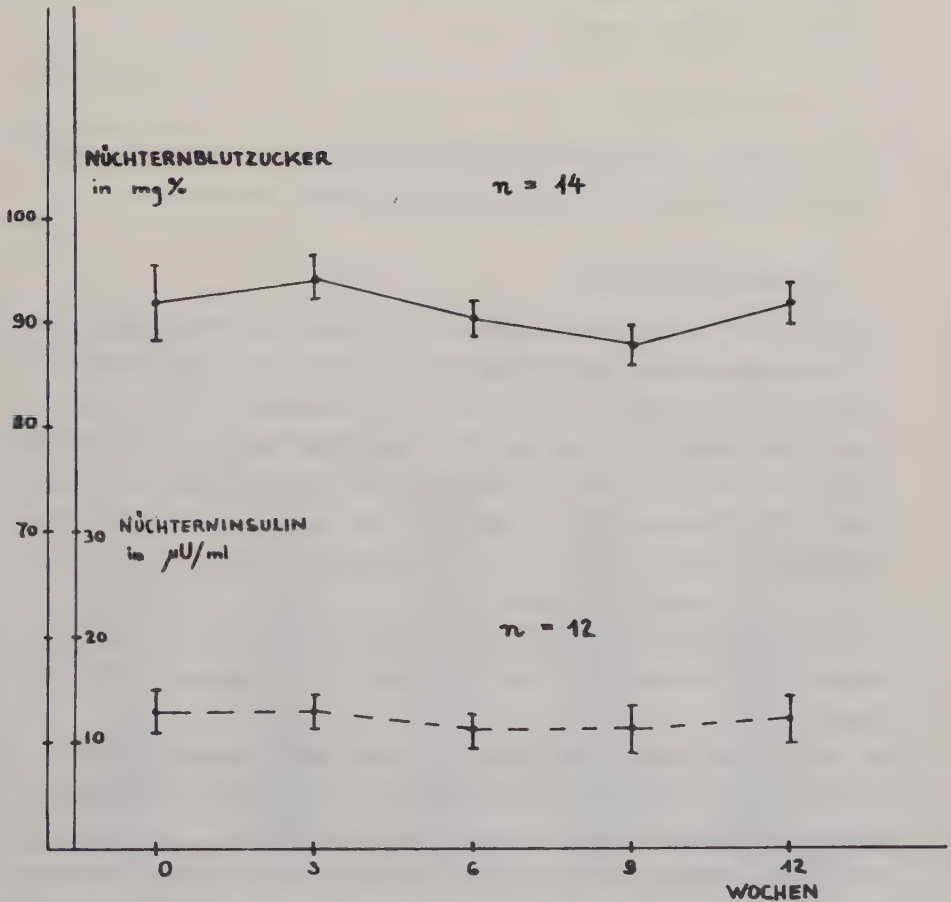


Abbildung 5: Verhalten des Nüchternblutzuckers (Mittelwerte und deren Standardabweichung) während zwölfwöchiger Applikation von 40 mg Furosemid/die bei 14 nichtdiabetischen Hypertonikern, korrespondierend dazu die Schwankungen des Nüchterninsulinspiegels im Serum (n = 12)

doch nicht erhebliche Schwankung innerhalb der Behandlungsperiode war in einem einzigen Fall zu beobachten. Dabei wurde nach sechs Wochen Furosemid bei einem Ausgangswert von 89 mg% eine Blutzuckerkonzentration von 102 mg% gemessen.

IV. Nüchtern-Insulin

Übereinstimmend mit dem Blutzuckerverhalten ergab sich keine deutliche Variabilität des Nüchtern-Insulinspiegels im Serum. (Abbildung 5)

V. 24-Stunden-Harnmenge

Die Kontrolle der 24-Stunden-Harnmenge im Verlauf der Studie zeigte bei der überwiegenden Zahl der Patienten innerhalb der ersten drei Behandlungswochen eine mäßige Zunahme der Harnausscheidung, im Mittel um 480 ml (Abbildung 6). In einzelnen Fällen wurde ein maximaler diuretischer Effekt in der sechsten oder neunten Woche, bei einem Patienten erst nach zwölf Wochen erreicht. In der Regel gingen bis zur neunten Woche die 24-Stunden-Harnmengen wieder zurück und stiegen innerhalb der letzten drei Wochen der Therapie erneut etwas an.

Zwei Patienten sprachen auf die Applikation von Furosemid mit einem maximalen Harnvolumen von 1000 bzw. 1100 ml/ 24 Stunden nur unzureichend an.

Ein Unterschied zwischen den Patienten, deren Glukosemetabolismus beeinflusst war und solchen, die einen Einfluß vermissen ließen, konnte nicht festgestellt werden.

Bei gleicher Dosierung fand sich wohl bei allen Patienten eine Zunahme der Harnausscheidung gegenüber dem Ausgangswert, doch schwankte diese Harnausscheidung zwischen den Einzelnen sehr.

VI. Körpergewicht

Abbildung 7 zeigt das durchschnittliche Körpergewichtsverhalten unserer

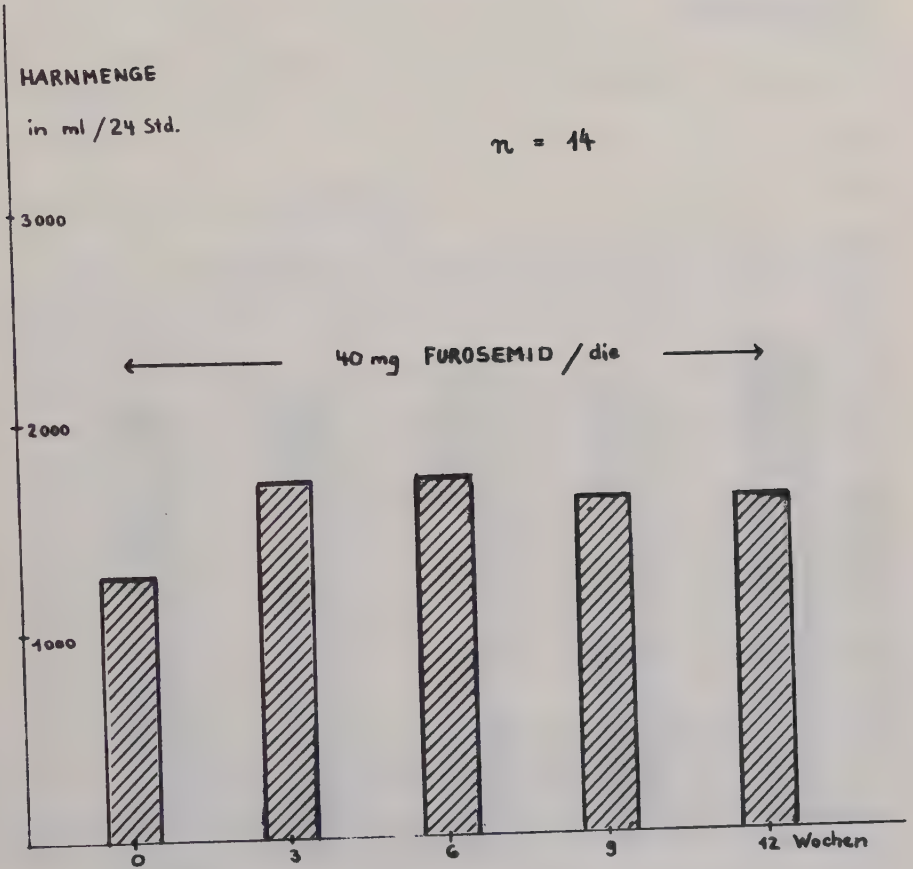


Abbildung 6: Verhalten der 24-Stunden-Harnmenge unter 40 mg Furosemid/die innerhalb 12 Wochen bei 14 nicht-diabetischen Hypertonikern

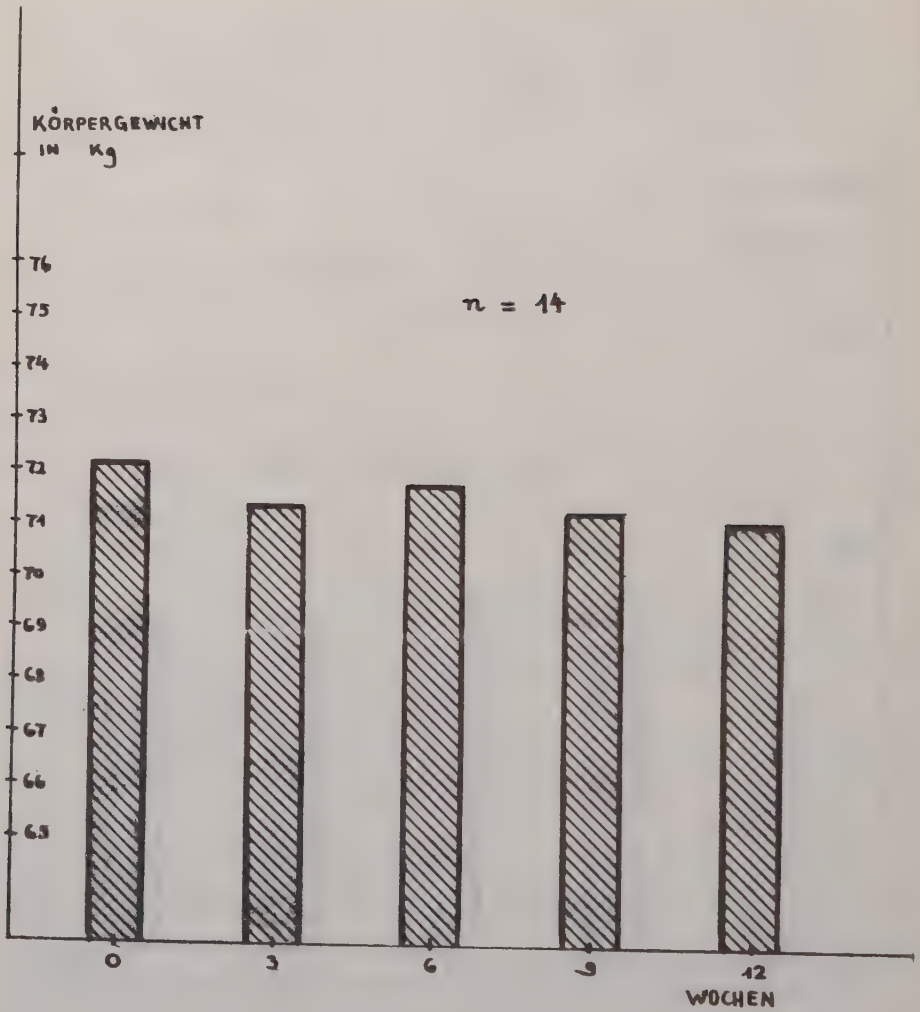


Abbildung 7: Verhalten des Körpergewichtes unter zwölfwöchiger Behandlung mit 40 mg Furosemid/die bei 14 nichtdiabetischen Hypertonikern

Patienten während der Furosemidtherapie.

Innerhalb der ersten drei Wochen der Behandlung ist bei fast allen Patienten eine Abnahme des Körpergewichts zu verzeichnen, im Mittel um 0,77 Kg. Unter fortlaufender diuretischer Behandlung zeigte sich nach weiteren drei Wochen ein Anstieg der durchschnittlichen Körpergewichte um 0,37 Kg. Bis zur zwölften Woche ließ sich nochmals ein allmählicher Rückgang beobachten.

VII. Kalium und Natrium im Serum

In Tabelle 4 ist das Verhalten der Serumelektrolyte (durchschnittliche Natrium- und Kaliumwerte und deren Standardabweichung) im Verlauf der Studie dargestellt.

Das Kalium im Serum zeigte bei einer Dosis von 40 mg Furosemid über zwölf Wochen nur bei etwa der Hälfte der Patienten einen geringen Trend zum Abfall, vornehmlich innerhalb der ersten drei Wochen. Dabei unterlagen die Ausgangswerte jedoch einer breiten Streuung. Im weiteren Verlauf der Studie stellten sich die Kaliumwerte im Serum unter Furosemid im allgemeinen auf niedrige Normalwerte ein und unterschritten die untere Normgrenze von 3,8 mval/l nur in zwei Fällen, bei einem von ihnen lag der Ausgangswert bereits an der unteren Grenze der Norm. Der tiefste beobachtete Wert betrug 3,6 mval/l.

Bei keinem der Patienten traten manifeste klinische Erscheinungen auf, die auf ein gefährliches Absinken der Kaliumreserven hingewiesen hätten.

Während der Furosemidtherapie wurde, wie bereits erwähnt, weder diätetisch noch medikamentös Kalium substituiert.

Auch beim Natrium im Serum war die Spontanvariabilität der Ausgangswerte verhältnismäßig groß. Unter der Behandlung mit Furosemid war nur zweimal, in der dritten Woche, ein Abfall auf 133 mval/l bei normalen Ausgangspunkten zu beobachten. Bei einem weiteren Patienten trat eine plötzliche Steigerung auf 158 mval/l auf.

Die Serumelektrolyte zeigten also sowohl im Gesamtkollektiv als auch in

	0	3	6	9	12 Wochen
Kalium (Serum)	4,5 $\pm$ 0,16	4,3 $\pm$ 0,12	4,5 $\pm$ 0,10	4,3 $\pm$ 0,10	4,5 $\pm$ 0,11
Natrium(Serum)	142 $\pm$ 1,90	141 $\pm$ 1,97	143 $\pm$ 1,06	143 $\pm$ 1,36	143 $\pm$ 0,93

Tab. 4: Durchschnittswerte von Kalium und Natrium im Serum bei nichtdiabetischen Hypertonikern unter zwölfwöchiger Verabfolgung von 40 mg Furosemid/die

($\pm s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung der Durchschnittswerte)

(n = 14)

HARNSÄURE IM SERUM IN mg%

NAME	0	3	6	9	12 Wochen
Be	6,0	8,05	7,2	6,6	5,9
Ku	5,6	7,3	6,7	5,2	6,0
Di	6,55	7,5	6,7	5,0	5,9
Si	5,5	5,75	7,2	7,35	7,2
Sc	5,45	7,5	6,4	5,0	8,3

Tab. 5: Harnsäureanstieg im Serum über die obere Grenze der Norm unter 40 mg Furosemid/die in Abhängigkeit der Behandlungsdauer

den Einzelfällen keine wesentlichen Verschiebungen. Kohlenhydratstoffwechselbeeinträchtigung und Serumelektrolytverhalten konnten nicht in positive Korrelation gebracht werden.

VIII. Serum-Harnsäure

Abbildung 8 zeigt die durchschnittlichen Serum-Harnsäurewerte im Verlauf der Furosemidmedikation.

Unter Furosemid wurde ein Anstieg der Serum-Harnsäure deutlich. Aus der Verlaufsbeobachtung unserer Patienten ist zu ersehen, daß die Harnsäurewerte im Blut vor allem zu Beginn der Behandlungsperiode anstiegen. Der Harnsäurespiegel erreichte bei der überwiegenden Mehrzahl nach den ersten drei bis sechs Wochen sein Maximum (in 9 von den 14 Fällen), sank dann ab und ließ in den letzten drei Wochen eine geringe Tendenz zum Wiederanstieg erkennen. Der Ausgangswert wurde meist nicht wieder erreicht. Beim übrigen Teil der Patienten wurde eine maximale Harnsäurekonzentration im Serum erst bei der letzten Kontrolluntersuchung festgestellt. Bei fünf der 14 Patienten (ausschließlich Männer mit einem Durchschnittsalter von 50,0 Jahren) wurde bei unauffälligem Ausgangsniveau ein Anstieg der Serumharnsäure über die obere Normgrenze beobachtet. Der höchste beobachtete Wert betrug 8,3 mg%. Die Erhöhung der Serumharnsäure vor allem in der ersten Hälfte der Furosemidperiode läßt eine Aussage über die Häufigkeit der Hyperurikämie in Relation zur Behandlungsdauer zu. (Tabelle 5)

IX. Blutdruck

Den hypotensiven Effekt von Furosemid bei unseren Patienten mit mäßiger Erhöhung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte veranschaulichen Tabelle 6 und Abbildung 9.

Bei zehn Patienten konnte Normotension erzielt werden, wobei die Wirkung auf den systolischen Druck größer als auf den diastolischen war. Zwei Patienten ließen keine Beeinflussung des Blutdrucks erkennen. Bei einem wei-

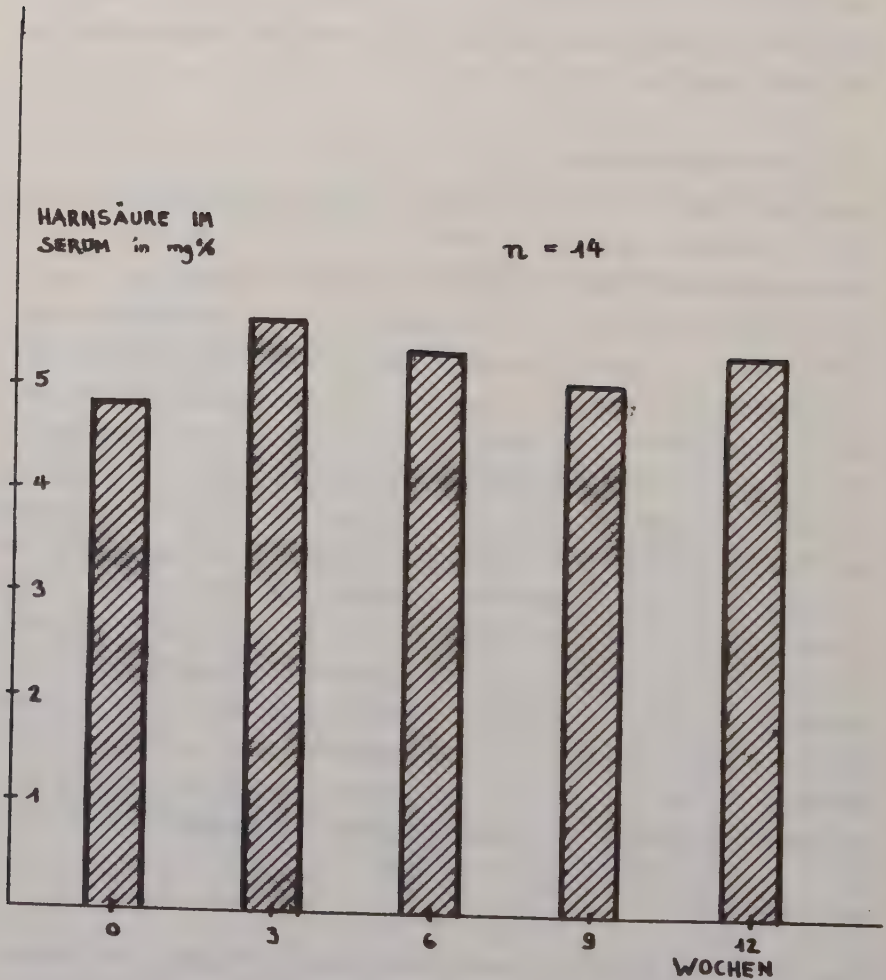


Abbildung 8: Verhalten der Harnsäure im Serum während
zwölfwöchiger Behandlung mit 40 mg Furosemid/die
bei nichtdiabetischen Hypertonikern
($n = 14$)

BLUTDRUCK IN mmHg

NAME	0	3	6	9	12 Wochen
Hä	165/90	145/90	140/90	130/80	130/75
Be	160/90	160/95	145/85	145/95	135/80
Ku	160/100	145/90	135/85	140/95	140/90
Mo	160/100	145/95	145/95	150/95	155/100
St	165/100	135/85	135/85	130/85	120/85
Br	155/95	135/90	140/95	145/95	140/85
Di	165/105	140/100	140/100	140/100	140/95
Fr	175/110	160/105	150/95	140/90	140/95
Si	160/95	145/85	140/85	140/85	150/85
Sc	155/100	140/90	135/80	130/85	130/90
Ku	155/90	150/85	145/90	155/90	160/95
Be	155/110	135/95	140/90	120/85	125/80
St	150/90	140/85	130/85	135/85	125/85

Tab. 6: Wirkung von Furosemid 40 mg/die auf den Blutdruck während zwölfwöchiger Behandlungszeit

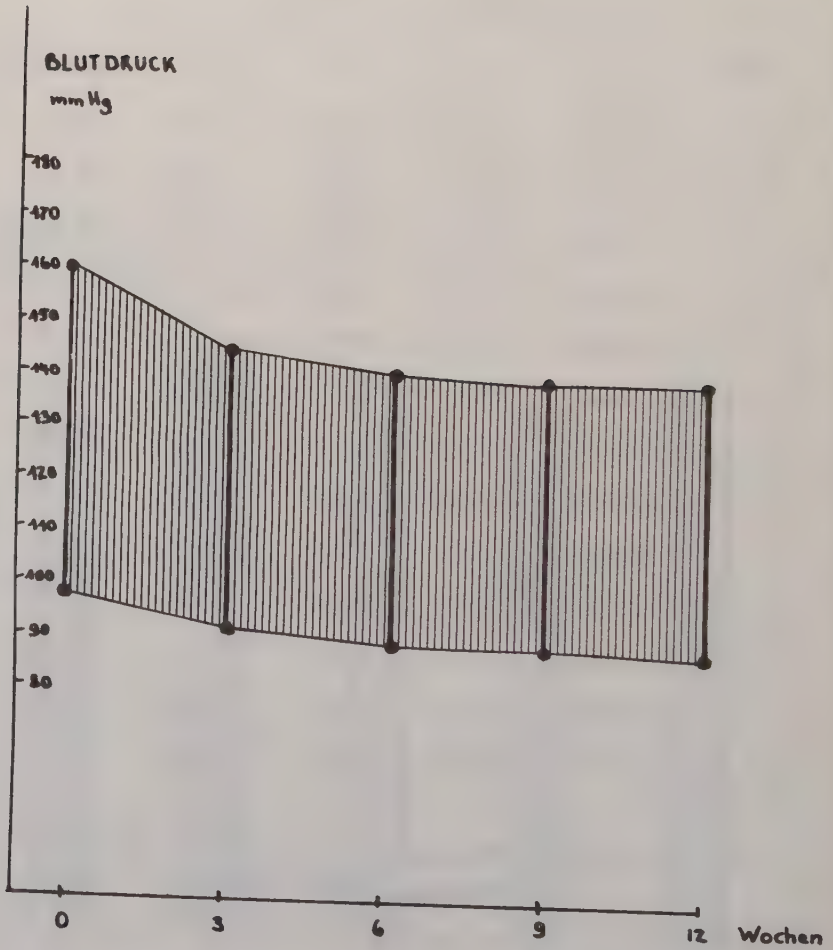


Abbildung 9: Blutdruckabfall (Mittelwerte von 13 nichtdiabetischen Personen) unter 40 mg Furosemid/die während zwölfwöchiger Behandlungsdauer

teren Patienten kam es zur Senkung, jedoch nicht zur völligen Normalisierung des Blutdrucks.

Die durchschnittliche prozentuale Verminderung des systolischen/diastolischen Blutdruckes nach Behandlung betrug 14/10, 3%.

X. Nebenwirkungen

Bei der von uns gewählten Dosierung von 40 mg Furosemid/die per os kam es zu keinen wesentlichen Nebenerscheinungen.

Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Zwei unserer Patienten gaben jedoch unter Furosemidapplikation eine mehr oder minder starke Beeinträchtigung ihres Allgemeinbefindens an.

D. Diskussion der Ergebnisse

I. Zur Beurteilung des Verhaltens des Kohlenhydratstoffwechsels während dreimonatiger Furosemidapplikation haben wir verschiedene Kriterien herangezogen: Glukagontest, orale Glukosebelastung, Nüchternblutzucker, sowie die Nüchterninsulinkonzentration im Serum.

Nachdem Verhalten des Nüchternblutzuckers scheint bei nichtdiabetischen Hypertonikern durch Furosemid keine nennenswerte Beeinträchtigung des Glukosemetabolismus induziert zu werden. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß dieser Wert von vielen Faktoren verändert werden kann und meist erst im Stadium des manifesten Diabetes mellitus regelmäßig erhöht ist. GREENBERG et al. (16) z.B. haben gezeigt, daß eine durch Thiazide hervorgerufene Hyperglykämie oft nicht mit einem Anstieg des Nüchternblutzuckers verbunden ist.

Entsprechend dem Nüchternblutzucker läßt die radioimmunologisch nachgewiesene Insulinkonzentration im Serum im Verlauf der Studie keine Än-

derung erkennen.

Die oralen Glukosebelastungsproben vor und nach Furosemidbehandlung sind weitgehend vergleichbar. Allerdings ist ein absoluter quantitativer Vergleich nicht möglich. Dennoch fällt auf, daß die 30- und 60-Minuten-Werte nach der Therapie höhere durchschnittliche Blutzuckerkonzentrationen aufweisen. Die statistische Überprüfung ergab jedoch keine Signifikanz. Auch dieser Befund dürfte dafür sprechen, daß der Stoffwechselgesunde durch Saluretika nicht potentiell gefährdet ist.

Betrachtet man die Ergebnisse des vor und nach Furosemidgabe durchgeführten Glukagontests, so kann man wiederum feststellen, daß nach Beendigung der Therapie ein Anstieg der Blutzuckerdifferenzen, gemessen am Nüchternwert, eintritt. Allerdings ist es problematisch, den Glukagontest als Kriterium heranzuziehen. Nach Ansicht verschiedener Autoren (48, 70, 79) soll er nicht repräsentativ für die Stoffwechselsituation sein.

In eigenen Untersuchungen (84) an einem allerdings nur kleinen nichtdiabetischen und diabetischen Patientenkollektiv konnten wir zeigen, daß offensichtlich Unterschiede bestehen und darüberhinaus eine quantitative Reproduzierbarkeit gegeben scheint. In einer früheren Studie (83) kam es bei Durchführung des Glukagontests vor und nach Furosemidtherapie bei insulinbedürftigen Diabetikern mit Verschlechterung der Glukosetoleranz zu einem geringeren Anstieg der Blutzuckerkonzentration und einem niedrigeren Blutzuckermaximum als zu Behandlungsbeginn. Weiterhin ließ sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Blut- und Harnzuckerwerte nach langfristiger Furosemidtherapie nur bei mit Insulin behandelten Diabetikern sichern. Bei den auf orale Antidiabetika eingestellten Patienten kam es zu einer nur geringfügigen Zunahme der Blutzuckerwerte, während die allein diätetisch Behandelten im Stoffwechselgleichgewicht blieben. (82)

Daraufhin hatten wir einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Diabetes mellitus und der Manifestation der Störung für wahr-

scheinlich gehalten.

Unsere früheren Beobachtungen und die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Vorstellung, daß nur bei einem ausgesprochenen Insulindefizit des Organismus Stimuli in Richtung einer Belastung nicht mehr zu kompensieren sind.

Beim Insulinmangeldiabetiker kann es in einer Reihe von Fällen unter Furosemidbehandlung zu einer Dekompensation kommen. Bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden und noch über eine gewisse körpereigene Insulinproduktion verfügen, ist der Reservemechanismus des Inselzellapparates möglicherweise noch nicht erschöpft. Dasselbe könnte für diätetisch Behandelte mit noch relativ großem Stoffwechselkompensationsvermögen gelten.

Fassen wir unsere Resultate zusammen, so hat es den Anschein, daß bei Stoffwechselgesunden der Glukosemetabolismus durch Furosemid nicht nennenswert beeinträchtigt wird, und daß dies im Zusammenhang mit einem noch kompensationsfähigen β -Zell-System des Pankreas zu sehen ist.

II. Unsere Ergebnisse hinsichtlich oraler Glukosebelastung, Nüchternblutzucker und -insulin werden unterstützt durch Befunde anderer Autoren:

REUTTER und LABHARDT (56) untersuchten die Glukosetoleranz bei nicht-diabetischen Personen nach Applikation von Chlorothiazid und fanden unter sieben Fällen einen, dessen Kohlenhydratverträglichkeit nach Glukosebelastung vermindert war. Während dreiwöchiger Chlorothiazid- und dreimonatiger Furosemidbehandlung beobachtete JACKSON (30) keine bemerkenswerte Verschlechterung der Glukosetoleranz. HEIMSOTH und HARTMANN (24) haben 1965 eine Gruppe von 73 stoffwechselgesunden Patienten systematisch untersucht und dreimal Kohlenhydrattoleranzstörungen, die auf ein Saluretikum bezogen werden konnten, gefunden. GOLDNER und Mitarbeiter (14) fanden bei sechs von zwanzig mit Thiaziden behandelten diabetischen Patienten einen signifikanten Blutzuckeranstieg bis auf 350 mg%,

während sich bei Nichtdiabetikern keine Änderung zeigte. Ähnliche Erfahrungen wurden von weiteren Autoren mit Furosemid, Chlorthalidon und anderen Saluretika gemacht. (44, 49, 52)

CARLINER (4) behandelte 27 Hypertoniker, darunter 12 Diabetiker, 7 Prädiabetiker und 8 Nichtdiabetiker mit Trichlormethiazid und Chlorthalidon und stellte in allen drei Gruppen einen signifikanten Anstieg des 2-Stunden-Blutzuckers nach oraler Glukosebelastung fest. Der Nüchternblutzucker stieg signifikant an während der ersten Behandlungswoche bei den Diabetikern, bei den Prädiabetikern erst in der letzten Woche, bei den Nichtdiabetikern ergab sich keine signifikante Änderung. Ebenso konnte HUTCHEON (28) bei 15 Patienten mit kardialen Ödemen, die keine Zeichen einer Kohlenhydratstoffwechselstörung aufwiesen, nach sieben Tagen Furosemid 100 - 200 mg/die keine Veränderung des Nüchternblutzuckers nachweisen.

Andere Untersuchungen mit Hydrochlorothiazid (72) und Furosemid (71) ergaben, daß die radioimmunologisch nachweisbare Insulinkonzentration im Plasma weder nach einmaliger noch nach chronischer Behandlung erniedrigt war. Die genannten Resultate stimmen u.a. mit den Untersuchungen von FIELD und MANDELL (10) überein, die in vitro keine Verminderung der Insulinwirkung feststellten.

III. Unsere Befunde lassen sich nicht mit von anderen Autoren publizierten Ergebnissen, wobei es sich meist um retrospektive Studien handelte, vereinbaren.

DOLLERY et al. (8) sahen bei zwei gesunden Patienten mit völlig regelrecht verlaufendem Glukosetoleranztest während antihypertensiver Behandlung mit Diazoxid und Hydrochlorothiazid das Auftreten eines schweren, wenn auch reversiblen Diabetes mellitus. Nach langdauernder Chlorothiazidtherapie beobachteten WOLFF und Mitarbeiter (91) eine diabetogene Wirkung nicht nur bei Patienten mit familiärer Diabetesbelastung, sondern auch bei solchen, die keinerlei diabetische Stigmata oder einen Prädiabetes aufzuweisen schienen. Der statistischen Auswertung von HEIMSOTH und Mitarbeitern (24) ist zu entnehmen, daß bei Stoffwechselgesunden in etwa 8% Glu-

kosetoleranzstörungen unter der Therapie mit Benzothiadiazinen auftreten können. Nach JAHNECKE (32) muß jedoch in den Berichten über die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus während Therapie mit Thiaziden als auch im gezielten klinisch-pharmakologischen Experiment mit sehr hohen Saluretikadosen gerechnet werden. JAHNECKE (32) konnte bei einer akuten, massiven Belastung mit Chlorthalidon eine deutliche Verminderung der Glukosetoleranz beobachten. Er weist jedoch darauf hin, daß bei Langzeitbehandlung mit erniedrigter Dosis der genannten Diuretika keine wesentlich erhöhte Diabetesgefährdung gegeben scheint. (31)

WOLFF und Lindemann haben 1966 erwiesen, daß bei Hypertonikern unter Saluretika sowohl der Nüchternblutzucker sich erhöhte als auch die Glukosetoleranz sich verschlechterte. (95) Auch BRECKENRIDGE (1) konnte eine Erhöhung der Nüchternblutzuckerkonzentrationen unter Saluretikamedikation nachweisen.

DOLLERY et al. (8) wiederum sahen unter Thiaziden eine Verminderung des Serum-Insulins. CREUTZFELD und FRERICHS beobachteten (nach 45) in vitro, daß nach Zusatz von Thiaziden zum Inkubationsmedium die Freisetzung von Insulin aus Pankreasschnitten blockiert wird.

Grundsätzlich ist es schwierig, aufgrund anamnestischer Angaben einen Prädiabetes vor Saluretikabehandlung auszuschließen. Die Häufigkeit einer spontanen Diabetesmanifestation ist demnach ebenfalls nur schwer mathematisch definierbar.

FREIS (12) fand 1964 überraschenderweise in einer Langzeitstudie bei einem gleichartigen Krankengut von stoffwechselgesunden Hypertonikern unter Applikation von Chlorothiazid nach zweijähriger Beobachtungszeit bei 4,8% einer Placebogruppe eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers über 120 mg%, entsprechende Blutzuckerwerte dagegen bei nur 3,1% einer mit Thiaziden behandelten Gruppe. Diese Resultate legen die Vermutung nahe, daß weniger die Behandlung mit Chlorothiazid, als vielmehr die typischen zu Diabetes prädisponierenden Faktoren, Hochdruck, Adipositas und höheres Lebensalter, die Glukosestoffwechselstörungen während der langen

Beobachtungsdauer verursacht haben müssen. (32).

IV. Nach wie vor ungeklärt ist der Pathomechanismus der Störung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Furosemid und ähnliche Saluretika.

In früheren Publikationen (82, 83, 84) hatten wir aufgrund eigener Untersuchungsergebnisse mit Furosemid die Hypothese einer 3'5'AMP-Phosphodiesterase-Hemmung mit vermehrter Glykogenolyse und verminderter Glykogenresynthese diskutiert. Die sulfonamidierten Thiazide hemmen reversibel die 3'5'AMP-Phosphodiesterase, wodurch es zu einem Anstieg von 3'5'AMP kommt. Die so erhöhte 3'5'AMP-Konzentration bewirkt einerseits eine Aktivierung der Phosphorylase b - Kinase und führt damit zu einer Anreicherung der aktiven Form der Glykogen-Phosphorylase, andererseits kommt es zu einer vermehrten Rückführung der aktiven Form der Glykogen-Synthetase in die inaktive. Die daraus resultierende verstärkte Glykogenolyse und verminderte Glukoneogenese wirken sich nun synergistisch auf den Kohlenhydratmetabolismus im Sinne einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz aus. (32) Insulinmangel übt zusätzlich noch hemmende Effekte auf die 3'5'AMP-Phosphodiesterase aus. (67) SENFT und Mitarbeiter haben im Tierexperiment (67) unter Verabfolgung von Diazoxid, Hydrochlorothiazid und Furosemid eine Hemmung der 3'5'AMP-Phosphodiesterase nachgewiesen. Auch in vivo wird die Aktivität des Enzyms durch Injektion der genannten Diuretika vermindert, in der Skelettmuskulatur nur durch Hydrochlorothiazid, in der Leber sowohl durch Hydrochlorothiazid, als auch durch Furosemid. (72) SENFT entwickelte die Vorstellung (71), daß sich die durch Diuretika gesteigerte Glykogenolyse nur dann in einer stärkeren und länger anhaltenden Erhöhung der Blutzuckerkonzentration äußert, wenn die Fähigkeit des Inselorgans zur Gegenregulation eingeschränkt ist.

Es könnte auch die Vermutung naheliegen, daß eine relative Hypokaliämie des Organismus für die Kohlenhydratstoffwechselstörung verantwortlich

wäre. (18, 53, 56, 60)

Kalium wird bei der Glykogenbildung benötigt. Kaliummangel verschiebt das Gleichgewicht zwischen Glykogenolyse und Glykogenresynthese zugunsten des Glykogenaufbaus. (53)

In vitro-Untersuchungen zeigten, daß die Glykogenbildung in der Leber mit der Kalium-Konzentration im Inkubationsmedium anstieg. (21) Nach Ansicht von JAHNECKE (32) führt extreme Kaliumverarmung, wie sie im pharmakologischen Experiment beim Menschen durch Kaliumentzug mittels eines Kunstharz-Kationenaustauschers (60) erzeugt werden kann, allein bereits zu Störungen der Glukosetoleranz. Ist die Glykogenolyse unter der protrahierten Einwirkung von Thiaziden bereits stimuliert, so genügen weniger stark ausgeprägte, durch die saluretische Behandlung induzierte Kaliumverluste, um die Kohlenhydrattoleranzstörung manifest werden zu lassen.

Außerdem wurde festgestellt, daß die Blutzuckererhöhung nach chronischer Gabe von sulfonamidierten Benzothiadiazinen durch Kaliumsubstitution signifikant kompensiert werden kann. (55, 75, 92)

REUTTER und LABHARDT (56) erzeugten bei zwei Patienten mit Chlorthalidon eine negative Kaliumbilanz. In Gegenüberstellung von gleichzeitiger Glukosetoleranzverschlechterung und Kaliumspiegel postulierten die Autoren, daß die Kaliumverarmung der entscheidende Faktor sei. Diese Auffassung ist nicht unwidersprochen geblieben. (4, 25, 52) Untersuchungen durch GOLDNER et al. (14) gaben keinen Hinweis auf signifikante Veränderungen des Serum-Kaliums bei Patienten, deren Glukosetoleranz durch Hydrochlorothiazid und Dihydrofluormethiazid vermindert war.

Das Problem der Kalium-Eliminierung nach Thiaziden wurde im übrigen recht unterschiedlich beurteilt. So ist WELLER (87) der Ansicht, daß man allgemein diesen Faktor überschätzt. Versuche von GIFFORD und Mitarbeitern (13) sprechen nach Ansicht WELLERS dafür, daß nur in den ersten Wochen einer Thiazidbehandlung größere Kaliumverluste auftreten, bis der Organismus durch eine Gegenregulation die Kalium-Bilanz wiederher-

stellt. Andere Autoren fanden auch bei langdauernder Furosemidgabe keine Veränderung der Kaliumbestände. (4, 29, 35, 36, 78, 90) Nach Ansicht weiterer Autoren (39, 40, 72) und nach neueren Untersuchungen (47) zeigen jedoch auch Furosemid, ebenso wie u.a. Acetazolamid, Chlorthalidon, Thiazide, Etacrynsäure und Mefrusid generell kaliuretische Wirksamkeit.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß der Kaliummangel je nach Art der jeweiligen diuretisch wirksamen Substanz, Dosierung und Behandlungsdauer der gewählten Applikation unterschiedliche Intensität zeigen kann.

In eigenen Untersuchungen mit Furosemid konnte keine wesentliche Verschiebung des Kaliumspiegels beobachtet werden, demzufolge ließ sich auch keine Korrelation zwischen Serum-Kalium-Konzentration und vereinzelt aufgetretenen, irrelevanten Glukosetoleranzverschlechterungen nachweisen. Bei der Wertung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß der Serum-Kaliumwert nicht immer ein Gradmesser für das Gesamtkörper-Kalium sein kann, (60) und es muß daran erinnert werden, daß eine echte Kaliumverarmung nur mit dem Kalium-defizittest (40) oder mit der Radioisotopenverdünnungsmethode (13) bestimmt werden kann. (32)

Auch die Serum-Natriumwerte blieben bei unseren Untersuchungen im Gesamtkollektiv und in den Einzelfällen weitgehend unverändert und entsprachen den Normalwerten. Über ähnliche Befunde im Tierexperiment mit Dihydrochlorothiazid (11) und während wöchentlichen Perioden von Furosemidtherapie (29) und anderen Saluretika (4, 90) wurde berichtet. Allerdings wurden von uns keine Untersuchungen der intrazellulären Elektrolytkonzentrationen durchgeführt.

Die von uns während Furosemidbehandlung beobachtete gelegentliche Harnsäureretention lag in ähnlicher Größenordnung, wie sie auch von anderen Autoren bei längerer Gabe von Saluretika des Thiazidtyps beobachtet wurde. (4, 29) In zahlreichen weiteren Publikationen wurde auf den Anstieg der Serumharnsäure auch unter anderen Saluretika, sowie Diazoxid hingewie-

sen. (9, 34, 43, 44, 50, 57, 69, 90)

Eine plausible Erklärung dieses Phänomens erscheint schwierig. In der Literatur werden bisher verschiedene Mechanismen diskutiert.

Als Ursache für die Hyperurikämie unter Einfluß von Saluretika wurde von HEALEY und Mitarbeitern (22) eine Verminderung der glomerulären und tubulären Sekretion der Harnsäure vermutet. Andere Autoren (23, 57) widersprachen dieser Ansicht mit der Begründung, daß der unter Saluretika beobachtete gleichbleibende Kreatinspiegel eine verminderte glomeruläre Filtration unwahrscheinlich mache.

Serumelektrolytveränderungen, die WARSHAW (85) als Ursache annimmt, erklären nach eigenen und anderen Ergebnissen (100) die Störung des Harnsäuremetabolismus nicht.

SCHIRMEISTER diskutierte sowohl eine primäre Stoffwechselwirkung von Furosemid als auch einen renalen Angriffspunkt auf den Harnsäurestoffwechsel. (64)

Es wurde auch vermutet, daß einer Erhöhung der Laktatkonzentration im Blut durch Verminderung der renalen Ausscheidung Bedeutung zukomme (64), denn am Menschen nahm die Uratausscheidung unter Laktatinfusion ab. (3, 96)

Nach dem heutigen Stand der Kenntnisse scheint eine renale Wirkung von Furosemid in Form einer kompetitiven Hemmung der distalen Harnsäuresekretion zu bestehen (64); damit würde ein extrarenaler Faktor unwahrscheinlicher werden.

Die Harnsäurestoffwechselstörung weist keine Progredienz auf. (23) Unsere Verlaufskontrollen zeigten eine zeitliche Abhängigkeit des Serumharnsäurespiegels von der Furosemidbehandlung. Es hat den Anschein, als ob es sich um eine passagere, initiale Störung des Harnsäuremetabolismus handelt. Die Reversibilität dieser Erscheinung legt die Annahme nahe, daß ein individuell abhängiger Anpassungsmechanismus ins Spiel kommt, etwa im Sinn einer initial gestörten Adaptation an das (normale) Harnsäureangebot.

In Übereinstimmung mit (2, 23, 25, 59) konnten wir keine Korrelation zwischen der furosemidbedingten Serumharnsäureerhöhung und dem vereinzelt auftreten von Glukosetoleranzstörungen beobachten, danach dürfen diese beiden Variablen wohl nicht ursächlich zueinander in Beziehung stehen.

Auch nach HEIMSOTH (25) verlaufen Störungen des Harnsäuremetabolismus durch Saluretika unabhängig von diabetogenen Nebenwirkungen. Allerdings könnten beide Faktoren auch einmal zusammentreffen.

Die klinische Bedeutung des u. a. durch Furosemid induzierten Harnsäureanstiegs im Serum für Personen mit genetischer Veranlagung zur Hyperurikämie wurde von BRYANT et al. (2) diskutiert. Die Frage, ob auch bei nicht an Gicht erkrankten Patienten der therapiebedingte Harnsäureanstieg eine sekundäre Gicht bedingen kann, wurde von verschiedenen Autoren behandelt. (23, 42, 51, 63)

Zweifellos aber ist die Hyperurikämie unter Behandlung mit Saluretika ein nicht so gravierendes Ereignis. Sie stellt im Vergleich zu deren diabetogener Wirkung die leichtere Komplikation dar.

Schließlich erscheint uns noch interessant in diesem Zusammenhang, daß auch unter den antikaliuretischen Diuretika (Triamteren, Spironolacton) es zur Hyperurikämie kommt, umso mehr, als in jüngster Zeit eine gestörte Glukosetoleranz unter Aldactone nicht beschrieben wird. Im Gegenteil soll Aldactone sogar zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz führen. (66) Dies würde die oben diskutierte Unabhängigkeit des Harnsäureanstiegs unter Furosemid von seinem diabetogenen Effekt unterstreichen.

Die tägliche Dosis von 40 mg Furosemid per os hatte bei unseren Patienten mit geringem bis mäßigen Hypertonus den von uns erwarteten antihypertensiven Effekt. So entsprach das Ausmaß der systolischen Blutdrucksenkung um 14% den in der Literatur für Furosemid, Chlorthalidon und anderen Saluretika beschriebenen Werten. (90)

E. Zusammenfassung

In einer prospektiven Studie wurde bei 19 stoffwechselgesunden Hypertonikern mäßigen Grades die Wirkung einer zwölfwöchigen Furosemidtherapie auf den Kohlenhydratstoffwechsel untersucht. Daneben wurde das Verhalten von Harnsäure, Kalium, Natrium und Insulin im Serum, Körpergewicht und Blutdruck kontrolliert. Es ergab sich keine wesentliche Störung des Glukosemetabolismus, lediglich geringgradige Veränderungen hinsichtlich des Glukagontests und der oralen Glukosebelastung wurden beobachtet, die als Ausdruck einer unschwelligen, protrahierten Wirkung von Furosemid auf den Kohlenhydratstoffwechsel beim Gesunden zu bewerten sind.

Weiterhin zeigte sich eine in ihrer Intensität zeitabhängige Retention der Harnsäure ohne Progredienz, ein relevantes Absinken der Serumelektrolyte und Veränderungen des Seruminsulinspiegels waren nicht zu beobachten.

Die Pathogenese der diabetogenen Wirkung von Furosemid und ähnlicher Diuretika ist bis heute ungeklärt. Nach unseren Feststellungen besteht keine ursächliche Beziehung zum Elektrolyt- und Harnsäurestoffwechsel wie zum Verhalten des Seruminsulins; hingegen scheint der Hypothese einer 3'-5'-AMP-Phosphodiesterase-Hemmung mit vermehrter Glykogenolyse und verminderter Glykogenresynthese aufgrund der Ergebnisse von Glukagontest und oraler Glukosebelastung nach zwölfwöchiger Behandlungszeit mit Furosemid pathogenetisch Bedeutung zuzukommen. Der vermehrten Glykogenolyse durch Erhöhung der Konzentration des zyklischen Phosphats scheint beim Stoffwechselgesunden eine im Verhältnis zur peripheren Glukoseutilisation gesteigerte Freisetzung von Insulin durch das funktionstüchtige Inselorgan entgegenzuwirken.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BRECKENRIDGE A.: Lancet I (1966), 15
- 2) BRYANT J.N., T.F.YÜ, L.BERGER, N.SCHWARTZ, S.TOROSDAY,
L.FLETSCHER, H.FERTIG, H.F.SCHWARTZ,
R.B.F.QUAN:
Amer. J. Med. 33 (1962), 408
- 3) CANNON P.J., W.B.STATSON, F.E. DEMARTINI, S.C.SOMMERS,
J.H. LARAGH:
New Engl. J. Med. 275 (1966), 457
- 4) CARLINER N.H., J.L.SCHELLING, R.P.RUSSEL, R.OKUN,
M. DAVIS:
J. Amer. med. Ass. 191 (1965), 535
- 5) CHAZAN J.A., BURIS R.BOSHELL:
Diabetes 14, Nr. 3, (1965), 132
- 6) CORNISH A.L., J.Z.MC CLELLAN, D.H.JOHNSTON:
New Engl. J. Med. 265 (1961), 673
- 7) D'ADDABO A., G.SHEYBOLD, E.KALLE:
Z. ges. exp. Med. 138 (1964), 105
- 8) DOLLERY C.T., B.L.PENTECOST, N.A.SAMAAN:
Lancet II (1962), 735
- 9) DRASH A., F.WOLFF: Metabolism 13 (1964), 487
- 10) FIELD J.B., S.MANDELL: Metabolism 13 (1964), 959
- 11) FORMANEK K.: Wiener klin. Wschr. 75 (1963), 211

- 12) FREIS E.D.: J. Amer. med.Ass. 187 (1964), 166
- 13) GIFFORD R.W., jr.V.R.MATTOX, A.L.ORVIS, D.A.SONES,
J.W.ROSEVEAR:
Circulation 24 (1961), 1197
- 14) GOLDNER M.G., H.ZAROWITZ, S.AGKUN:
New Engl. J. Med. 262 (1960), 403
- 15) GOLDNER M.G., S.J.BLEICHER:
Ärztl. Forschung 19 (1965), 170
- 16) GREENBERG S.R. et al.:
Amer. J. Med. Sci. 243 (1962), 574
- 17) GROSS W.: Münchn. med. Wschr. 108 (1966), 2528
- 18) GROSS W., H.SPECK: Landarzt 3 (1968), 129
- 19) HALES C.N., P.J.RANDLE: Biochem. J. 88 (1963), 137
- 20) HALPRIN H.: J. med. Soc. N.J. 57 (1961), 254
- 21) HASTINGS A.B., C.T.TENG, F.B.NESBETT, F.M.SINEX:
J. Biol. Chem. 194 (1952), 69
- 22) HEALEY L.A., G.J.MAGIT, J.L.DECKER:
New Engl. J. Med. 262 (1959), 1362
- 23) HEIMSOTH V., F.HARTMANN: Dtsch. med. Wschr. 90, Nr. 43
(1965), 1905
- 24) HEIMSOTH V., F.HARTMANN, J.DEIWICK: In: HEILMEYER L.
und H.J.HOLTMEIER, Hochdruckforschung, Stuttg.,
1965

- 25) HEIMSOTH V., R.BOLLINGER, F.HARTMANN:
Med. Klin. 61 (1966), 577
- 26) HEIMSOTH V.: Klin. Wschr. 17 (1969), 928
- 27) HOLLIS W.C.: J. Amer. med. Ass. 176 (1961), 947
- 28) HUTCHEON D.E.: Intern. Sympos. über Furosemid in
Bad Homburg, 1963
- 29) HUTCHEON D.E., D. MEHTA, A.ROMANO:
Arch. int. Med. 115 (1965), 542
- 30) JACKSON W.P.U., M.NELLEN:
Brit. Med. J. 2 (1966), 333
- 31) JAHNECKE J.: Ärztl. Praxis 17 (1965), 1430
- 32) JAHNECKE J.: Dtsch. med. Wschr. 92 (1967), 1270
- 33) JOHNSTON D.H., A.L.CORNISH:
J. Amer. med. Ass. 170 (1959), 2054
- 34) JONES M.F., J.R.CALDWELL:
New Engl. J. Med. 267 (1962), 1029
- 35) KIESSLING J.: Münchn. med. Wschr. 107 (1965), 95
- 36) KLEINFELDER H.: Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), Nr. 35, 1695
- 37) KÖNIGSTEIN R.P., G.MÄHR: Med. Klin. 57 (1962), 322
- 38) KÖNIGSTEIN R.P., G.MÄRH: Wien. med. Wschr. 112 (1962), 82
- 39) KÖNIGSTEIN R.P.: Wien. klin. Wschr. 77 (1965), 93

- 40) KÜHNS K., M.KÜPMANN, D.MAGNUS:
Schweiz. med. Wschr. 93 (1963), 1692
- 41) KUSCHINSKY G. u. H.LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 4.Aufl. Thieme-Verlag, Stuttg., 1970
- 42) LANE P.: Brit. med. J. II (1960), 1383
- 43) LARAGH J.H., H.O.HEINEMANN, F.E.DEMARTINI:
J. Amer. med. Ass. 166 (1958), 145
- 44) LEDERBOGEN K., H.HÜDEPOHL: Med. Welt (Stuttg.), 3 (1965),
182
- 45) MEHNERT H., H.STÜDLEIN, H.FÖRSTER: Klin. Wschr. 42
(1964), 1099
- 46) MENG K., G.KRONEBERG: Naunym-Schmiedeb. Arch. exp. Path.
u. Pharmac. 251 (1965), 433
- 47) MENG K.: Dtsch. med. Wschr. Nr.41, 95 (1970), 2089
- 48) MOHNIKE G., E.JUTZI, W.KÖHLER: Dtsch. Gesundh.-Wes. 15
(1960), 2300
- 49) MORÉ[́]T B.: Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1136
- 50) MÜLLER P., F.SCHEUB: Klin. Wschr. 19 (1964), 958
- 51) NAIMARK A.T., W.FYLES: Canad. med. Ass. J. 83 (1960), 819
- 52) NICOLE J.C., W.PULVER: Helv. med. Acta 29 (1962), 556
- 53) NIEDERMEIER W., E.B.CARMICHAEL: Proc. Soc. exp. Biol.
(N.Y.) 104 (1960), 779

- 54) PELTOLA P.: Acta med. Scand. 177 (1965), 777
- 55) RAPOPORT C.M.J., H.F. HURD: Arch. intern. Med. 113 (1964)
405
- 56) REUTTER F., A.LABHARDT: Helv. med. Acta 28 (1961), 487
- 57) REUTTER F., F.SCHAUB: Dtsch. med. Wschr. 89 (1964), 1101
- 58) ROSSIER P.H., F.REUTTER, P.FRICK: Dtsch. med. Wschr. 86
(1961), 2145
- 59) RUNYAN J.W.: New Engl. J. Med. 267 (1962), 541
- 60) SAGILD U., V.ANDERSEN, P.B.ANDREASEN: Acta med.Scand.
169 (1961), 243
- 61) SAMAAAN N., C.T.DOLLERY, R.FRASER: Lancet II (1963), 1244
- 62) SCHAEFER H.F.: Intern. Sympos. über Furosemid in Bad Hom-
burg, 1963
- 63) SCHAEFER H.F.: Med. Welt (Stuttg.), 16 (1964), 922
- 64) SCHIRMEISTER J., N.K.MAN, W.HALLAUER: Klin. Wschr. 45,
Nr. 23 (1967), 1219
- 65) SCHÖNDUBE W., P.COLISCHONN: Ther. d. Gegenwart 100 (1961),
82
- 66) SCHULTIS K.: In: Postoperative Störung des Elektrolyt- u. Wasser-
haushaltes, Schattauer-Verlag, Stuttg., 1968, 103 ff
- 67) SCHULTZ G., G.SENFT, K.MUNSKE: Naturwissenschaften 53
(1966), 529

- 68) SCHULTZ G., W.LOSERT, G.SENFT, R.SITT:
Naunym-Schmiedeb. Arch. exp. Path. u. Pharmakologie 255 (1966), 74
- 69) SCHWAB R.H., J.K.PERLOFF, R.L.PORUS: Arch. intern. Med. (1963), 465
- 70) SEIDEL K., G.FELSCH, H.BOSSECKERT: Münchn. med. Wschr. 109 (1967), 1278
- 71) SENFT G.: Internist 7 (1966), 426
- 72) SENFT G., W.LOSERT, G.SCHULTZ, R.SITT, H.K.BARTELHEIMER: Naunym-Schmiedeb.Arch. exp. Path. u. Pharmakologie 255 (1966), 369
- 73) SHANKLIN D.R.: New Engl. J. Med. 266 (1962), 1097
- 74) SHAPIRO A.P., TH.G.BENEDEK, J.L.SMALL: New Engl. J. Med. 265 (1961), 1028
- 75) SPERGEL G., SH.J.BLEICHER, M.GOLDBERG, J.ADESMAN, M.G.GOLDNER:
Metabolism 16 (1967), 581
- 76) SUGAR S.J.N.: J. Amer. med. Ass. 175 (1961), 618
- 77) TABACHNIK I.I.A., A.GULBENKIAN, F.SEIDMAN:
Diabetes 13 (1964), 408
- 78) TOIVONEN S., O.MUSTALA: Brit. Med. J. 1 (1966), 920
- 79) VASELLA F.: Helv. Paediat. Act. 12 (1957), 331
- 80) VORBURGER C.: Rev. med. Suisse rom. 4 (1964), 1

- 81) WALDHÄUSL W.: Wien. klin. Wschr. 79 (1967), 256
- 82) WANDREY H., C.A. GESER, J.FRIEMANN, N.ZÖLLNER:
Med. Klinik 63 (1968), Nr. 51, 2071
- 83) WANDREY H., K.SEDLMEIER, N.ZÖLLNER: Med. Klinik 65
(1970), 300
- 84) WANDREY H., K.SEDLMEIER, N.ZÖLLNER: Der Glukagontest
und seine quantitative Reproduzierbarkeit bei
Stoffwechselgesunden und Diabetikern (in Vorbe-
reitung)
- 85) WARSHAW L.J.: J. Amer. med. Ass. 172 (1960), 802
- 86) WEISSEL W.: Wien. Z. inn. Med. 43 (1962), 389
- 87) WELLER J.M.: Amer. Heart J. 63 (1962), 842
- 88) WILKINS R.W.: Ann. intern. Med. 50 (1959), 1
- 89) WILSON G.M.: Brit. med. J. 1 (1963), 285
- 90) WÖLFER H.J., K.W.SCHNEIDER, W.GATTENLÖHNER, J.GÜNTHER:
Münchn. med. Wschr. 106 (1964), 1767
- 91) WOLFF F.W. et al.: J. Amer. med. Ass. 185 (1963), 568
- 92) WOLFF F.W., W.W.PARMLEY: Lancet II (1963), 69
- 93) WOLFF F.W., R.G.LANGDON, B.H.RUEBNER, CH.HOLLANDER,
R.D.SKOGLUND: Diabetes 12 (1963), 335
- 94) WOLFF F.W., W.W. PARMLEY: Diabetes 13 (1964), 115
- 95) WOLFF F.W., R.D.LINDEMANN: J. chron. Dis. 19 (1966), 227

- 96) YÜ T.F., J.H.SIROTA, L.BERGER, H.HALPERN, A.B.GUTMAN:
Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 96, (1967), 806
- 97) ZAHND G.R.: Intern. Sympos. über Furosemid in Bad Homburg,
1963
- 98) ZAHND G.R.: J. Ann. Diabetol. d. l'Hotel Dieu 60 (1965), 67
- 99) ZATUCHNIK J., F.KORDASZ: Amer. J. Cardiol. 7 (1961), 565
- 100) ZWEIFFLER A.J., G.R.THOMPSON:
Circulation Suppl. III 30 (1964), 181

G. Lebenslauf

Am 12. November 1946 bin ich in Teunz geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Straubing, anschließend fünf Jahre das dortige Deutsche Gymnasium.

Das Zeugnis der Reife erwarb ich im Juli 1966 am Pestalozzi-Gymnasium in München.

Im Herbst 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich im September 1969 und das Staatsexamen im Dezember 1972 ab.

